

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-003381

(43)Date of publication of application : 09.01.2002

(51)Int.CI.

A61K 31/565  
A61K 7/00  
A61K 7/06  
A61P 17/00  
A61P 17/16  
A61P 43/00  
// C07J 53/00

(21)Application number : 2000-190722

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 26.06.2000

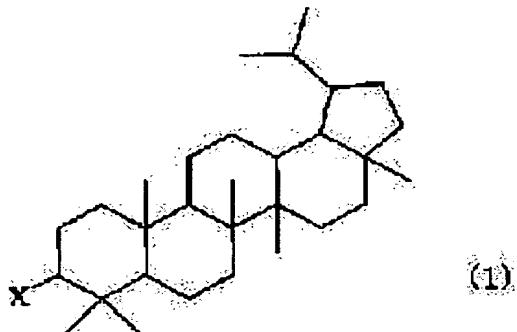
(72)Inventor : KOBAYASHI AKIYOSHI  
OUCHI ATSUSHI  
KUSUOKU HIROSHI  
SHIBUYA YUSUKE

## (54) MELANIN PRODUCTION ACCELERATOR

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a melanin production accelerator containing a dihydrolupeol derivative which not only accelerates the biophylactic function originally shown by melanin to prevent the skin from damage but also exhibits skin browning and inhibitory or ameliorative effect on gray hair, because the dihydrolupeol derivative exhibits melanocyte activation effect and thryosinase activity promoting effect and increase the melanin productive amount in the skin and hair.

**SOLUTION:** This melanin production accelerator is obtained by including the dihydrolupeol derivative represented by general formula (1) [wherein, X shows =O or -OR (R shows H or a 2-18C acyl group)]. Cosmetics, compositions for browning the skin and compositions for inhibiting the hair from turning gray are obtained by including this accelerator.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-3381

(P2002-3381A)

(43)公開日 平成14年1月9日(2002.1.9)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 61 K 31/565  
7/00

識別記号

F I  
A 61 K 31/565  
7/00

テマコト<sup>\*</sup>(参考)  
4 C 0 8 3  
G 4 C 0 8 6  
M 4 C 0 9 1  
N

7/06

7/06

審査請求 未請求 請求項の数 5 OL (全 6 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2000-190722(P2000-190722)

(71)出願人 000000918

花王株式会社  
東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(22)出願日 平成12年6月26日(2000.6.26)

(72)発明者 小林 明美

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会  
社研究所内

(72)発明者 大内 敦

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会  
社研究所内

(74)代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外4名)

最終頁に続く

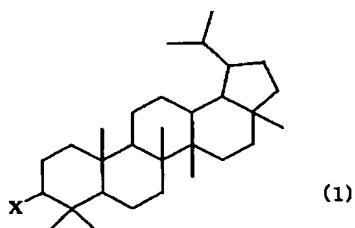
(54)【発明の名称】 メラニン産生促進剤

(57)【要約】

に、肌の褐色化や白髪の防止又は改善効果を發揮する。

【解決手段】 下記一般式(1)

【化1】



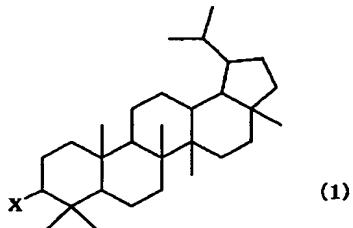
〔式中、Xは=O又は-O R (ここで、Rは水素原子又  
は炭素数2~18のアシル基を示す)を示す。〕で表さ  
れるジヒドロルペオール誘導体を含有するメラニン産  
生促進剤、当該化合物を含有する化粧料、皮膚黒化用組成  
物及び白髪防用組成物。

【効果】 本発明のジヒドロルペオール誘導体は、メラ  
ノサイト活性化作用及びチロシナーゼ活性促進作用を有  
し皮膚及び毛髪のメラニン産生量を増加させることか  
ら、これらを含有する組成物は、本来メラニンが持つ生  
体防御能を促進させて皮膚のダメージを予防すると共

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)

【化1】



〔式中、Xは=O又は-O-R（ここで、Rは水素原子又は炭素数2～18のアシル基を示す）を示す。〕で表されるジヒドロルペオール誘導体を含有するメラニン産生促進剤。

【請求項2】 請求項1記載のジヒドロルペオール誘導体を含有するチロシナーゼ活性促進剤。

【請求項3】 請求項1記載のジヒドロルペオール誘導体を含有する化粧料。

【請求項4】 請求項1記載のジヒドロルペオール誘導体を含有する皮膚黒化用組成物。

【請求項5】 請求項1記載のジヒドロルペオール誘導体を含有する白髪防止用組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、メラニン産生促進剤及びチロシナーゼ活性促進剤、並びにこれらを含有する化粧料、皮膚黒化用組成物及び白髪防止用組成物に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】人の皮膚や毛髪の色調は、皮膚及び毛髪の色素メラニンの量によって決定される。メラニンは、皮膚や毛髪の毛球部に存在する色素細胞（メラノサイト）において、酵素チロシナーゼによってチロシンから合成されることから、メラノサイトの活性化又はチロシナーゼの活性化により、メラニン産生が亢進すれば、皮膚は褐色化し、毛髪は黒色化する。

【0003】皮膚においては、シミ、ソバカスの原因の一つとして、皮膚の紫外線暴露による刺激、ホルモンの異常又は遺伝的要素等によって皮膚内に存在するメラノサイトが活性化されメラニン産生が盛んになることが考えられていることから、従来、チロシナーゼの活性を阻害してメラニン産生を抑制したり、産生したメラニンを減少させる美白剤が開発されてきた。しかし、近年の若年層においては、褐色の肌を望む場合も多く、わが国においては日光浴を求めたり屋内での紫外線照射を受けることが流行し、欧米においてはジヒドロキシアセトンを主成分とするセルフタンニング剤が出回っているのが現状である。

【0004】このような過度の紫外線照射は皮膚に大き

なダメージを与え、皮膚癌の発生を招くおそれもあり、またセルフタンニング剤においても、その作用は角層のメイラード反応により皮膚を褐色化させていることから、色合いや安定性及び紫外線防御能の低下を招く等の安全性の面で問題が指摘されている。

【0005】一方、白髪は、毛母色素細胞の変化によってメラニンが減少する生理的老化現象の一つであるが、その発生機序は未だ解明されていない。従って、白色化した髪を黒髪へと変化させる方法として、白髪を防止又は改善する成分等の報告が数多くなされているものの、いずれも有効性や安全性の点で十分なものは得られておらず、染毛剤による染毛が中心となっているのが現状である。

【0006】従って、メラノサイトに直接作用してその増殖を高めたり、チロシナーゼの活性を促進することによりメラニン量を増加させる成分を見出されれば、本来メラニンが持つ生体防御能を促進させて皮膚のダメージを予防すると共に、肌の褐色化や白髪の防止又は改善が実現できる。

【0007】本発明の目的は、皮膚及び毛髪のメラニン量を増加し、化粧料、皮膚黒化用組成物及び白髪防止用組成物として有用なメラニン産生促進剤及びチロシナーゼ活性促進剤を提供することにある。

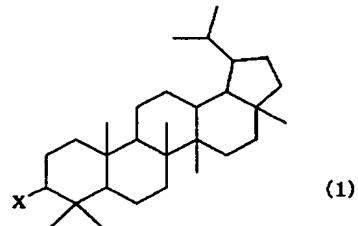
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、皮膚及び毛髪におけるメラニン産生量を増加させる物質を探索したところ、特定のジヒドロルペオール誘導体がメラノサイトの増殖を活性化すると共にチロシナーゼの活性を促進し、メラニン産生量を有意に亢進させる作用があり、皮膚の黒化及び白髪の防止又は改善に有用であることを見出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち本発明は、下記一般式(1)

【0010】

【化2】



【0011】〔式中、Xは=O又は-O-R（ここで、Rは水素原子又は炭素数2～18のアシル基を示す）を示す。〕で表されるジヒドロルペオール誘導体を含有するメラニン産生促進剤を提供するものである。

【0012】また本発明は、当該ジヒドロルペオール誘導体(1)を含有するチロシナーゼ活性促進剤、化粧料、皮膚黒化用組成物及び白髪防止用組成物を提供するものである。

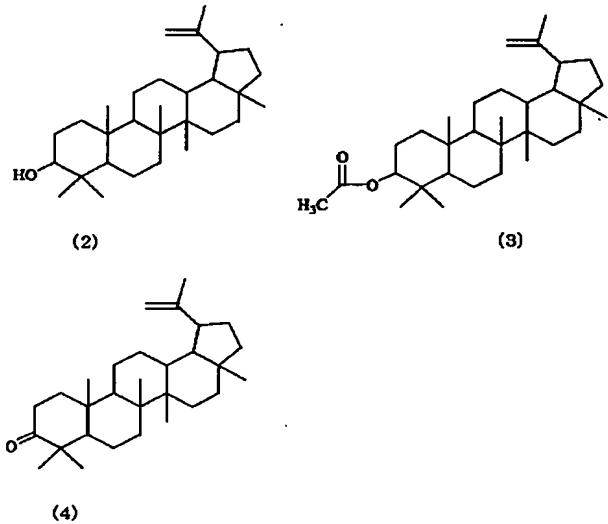
【0013】

【発明の実施の形態】本発明ジヒドロルペオール誘導体(1)の式中、Xは=O又は-OR(ここで、Rは水素原子又は炭素数2~18のアシル基を示す)を示すが、ここでRで示される炭素数2~18のアシル基としては、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ベンゾイル基、2-エチルヘキサノイル基、パルミトイyl基、ミリストイル基等の炭素数2~18のアルカノイル基が挙げられ、このうちアセチル基、パルミトイyl基、ミリストイル基が好ましい。また、Xが-ORであって、Rが水素原子である場合、式(1)は、ジヒドロルペオールを示すが、本発明においては斯かる場合が特に好ましい。また、式(1)中の各置換基の立体配位は、25位、26位、28位については $\alpha$ 配位、20位、27位については $\beta$ 配位であることが好ましい。また、Xが-ORである場合は、 $\alpha$ 配位であることが好ましい。

【0014】本発明のジヒドロルペオール誘導体(1)は、以下に示すルペオール(2)、ルペオールアセテート(3)又はルペノン(4)を、常法に従い、アシル化、接触水素添加することにより得ることができる。

[0015]

【化 3】



【0016】本発明ジヒドロルペオール誘導体は、後記実施例に示すように優れたメラノサイト活性化作用及びチロシナーゼ活性促進作用を有し、これを含有させれば化粧料、皮膚黒化用組成物又は白髪防止用組成物が得られる。ジヒドロルペオール誘導体の含有量は、当該組成物中に0.001～2.0重量%、特に0.01～1.0重量%含有することが好ましい。

【0017】本発明の化粧料を皮膚黒化用組成物として用いる場合、通常の皮膚化粧料に配合される薬効成分、例えばジヒドロキシアセトン、P-MCX、P-1789、微粒子酸化亜鉛、酸化チタン等の紫外線吸収剤、アスコルビン酸等のビタミン類、ヒアルロン酸等の保湿

剤、ホルモン剤等を含有させることができる。

【0018】また、本発明の化粧料を白髪防止用組成物として用いる場合には、通常の毛髪化粧料等に配合される薬効成分、例えばセンブリエキス、ニンジン抽出液等の植物抽出エキス、ビタミンE及びその誘導体、ビオチン等のビタミン類、ニコチニ酸エステル類等を含有させることができる。

【0019】本発明の皮膚黒化用組成物及び白髪防止用組成物は、化粧料として用いることが好ましく、皮膚黒化用組成物を化粧料として用いる場合は、例えばクリーム、ローション、乳剤、軟膏、ゲル、パック、フォーム、エッセンス、スティック、パウダー等として用いることが好ましく、白髪防止用組成物を化粧料として用いる場合は、例えばクリーム、ローション、乳剤、軟膏、ゲル、ヘアトニック、ヘアリキッド、リニメント、ヘアーリンス、ヘアーシャンプー、ヘアートリートメント、ヘアーコンディショナー、エアゾール、ムース等として用いることが好ましい。

【0020】斯かる化粧料、皮膚黒化用組成物又は白髪防止用組成物には、化粧品に用いられる各種成分、例えばチョーク、タルク、フラー土、カオリン、デンプン、ゴム、コロイドシリカナトリウムポリアクリレート等の粉体；例えば鉛油、植物油、シリコーン油等の油又は油状物質；例えばソルビタントリオレエート、ソルビタントリステアレート、グリセロールモノオレエート、高分子シリコーン界面活性剤等の乳化剤；パラーヒドロキシベンゾエートエステル等の防腐剤；ブチルヒドロキシトルエン等の酸化防止剤；グリセロール、ソルビトール、2-ピロリドン-5-カルボキシレート、ジブチルフルарат、ゼラチン、ポリエチレングリコール等の湿潤剤；トリエタノールアミン又は水酸化ナトリウムのような塩基を伴う乳酸等の緩衝剤；グリセロールエーテル及び合成、動物性又は植物性セラミド等の界面活性剤；密ろう、オゾケライトワックス、パラフィンワックス等のワックス類；増粘剤；活性増強剤；着色料；香料等、を必要に応じ適宜組合せて用いることができる。

【0021】本発明の化粧料、皮膚黒化用組成物又は白髪防止用組成物の使用量は、有効成分の含有量により異なるが、例えばクリーム状、軟膏状の場合、皮層面1cm<sup>2</sup>当たり1～20mg、液状製剤の場合、同じく1～10mg使用するのが好ましい。

[0 0 2 2]

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明する。

製造例1 ジヒドロルペオールの製造：フラスコに、ルペオール120mg、5%Pd/C12mg、エタノール10mLを入れ、フラスコ内を水素に置換した後、激しく攪拌しながら8時間加熱還流を行なった。反応終了後、触媒を濾過して除き、濾液を室温に冷却したところ、無色針状結晶のジヒドロルペオールが得られた。

## 【0023】実施例1 チロシナーゼ活性促進効果

ヒトコーカシアン由来のメラノサイト細胞を96 wellプレート( $0.32\text{cm}^2$ )に10000 cells/hole播種し、メラノサイト増殖培地で37℃培養した。数日後、ジヒドロルペオール(終濃度 $1\mu\text{M}$ )を添加した培地に交換し、さらに3日間培養を行った。培養終了後、培養液を除去し $100\text{nM}$ トリス緩衝液、pH 7.2を加え、30分放置して細胞膜を破壊させ、そこにAssay Buffer( $100\text{mM}$ リン酸ナトリウムpH 7.1、4%N,N-ジメチルホルムアミド)と終濃度 $1\text{mM}$ L-ドーパ、 $6\text{mM}$ MBTH(3-メチル-2-ベンゾチアゾリンヒドラゾン)になるように加え、37℃30分反応させた。L-ドーパとMBTHとの反応呈色を吸光度 $505\text{nm}$ で測定し、チロシナーゼ活性促進率を求めた。結果を表1に併せて示す。

## 【0024】

【表1】

チロシナーゼ活性促進率	
ジヒドロルペオール	106%

【0025】表1に示したとおり、ジヒドロルペオールはヒトメラノサイト細胞のチロシナーゼ活性を促進することが認められた。

## 【0026】実施例2 メラニン産生促進効果

ヒトコーカシアン由来のメラノサイトを直径 $2\text{mm}$ 培養ディッシュ( $3.8\text{cm}^2$ )に100000 cells/hole播種し、メラノサイト増殖培地(PMA含有)で37℃培養した。数日後、ジヒドロルペオール(終濃度 $1\mu\text{M}$ )

を添加したPMAを含まないメラノサイト増殖培地に交換し、さらに4日間培養を行った。培地を除去し、リン酸緩衝生理食塩水で洗浄した後、一定量の $2\text{N NaOH}$ を入れて、 $60^\circ\text{C}$ 、60分間熱加して細胞を溶解し、 $405\text{nm}$ の吸光度を測定した。あらかじめメラニン標準品を用いて作成した検量線からメラニン量を算出し、以下の判定基準によりメラニン産生促進率を求めた。結果を表2に併せて示す。

## 【0027】

【表2】

	メラニン産生促進率
ジヒドロルペオール	156%

【0028】表2に示したとおり、ジヒドロルペオールは、ヒトメラノサイト細胞のメラニン産生を促進することが認められた。

【0029】実施例3 処方例 以下に、本発明の皮膚黒化用組成物の処方例を示す。

処方例1 皮膚黒化用クリーム 表3に示す組成のクリームを以てた。油相成分(1)～(6)を $80^\circ\text{C}$ で加熱混合し、攪拌下で $80^\circ\text{C}$ に加熱した水相成分(7)～(10)を加えて乳化した後、(11)を加え、次いで攪拌しながら室温まで冷却した。

## 【0030】

【表3】

含有成分	含有量(重量%)
(1) モノステアリン酸グリセリン	5.0
(2) モノステアリン酸ポリエチレングリコール	2.0
(3) スクワラン	8.0
(4) トリオクタン酸グリセリル	8.0
(5) ステアリルアルコール	5.5
(6) ジメチルポリシロキサン	5.0
(7) プロピレングリコール	5.0
(8) ジヒドロルペオール	0.05
(9) 精製水	残量
(10) 防腐剤	0.3
(11) 香料	0.3

【0031】処方例2 皮膚黒化用ローション 表4に示す組合～(12)混合物も加えて攪拌下均一に溶解した。した。(1)～(5)の混合物に、(6)を加え、攪拌下で30分混合し、(7)～(9)の混合物、(10)

## 【0032】

【表4】

含有成分	含有量(重量%)
(1) エトキシジグリコール	20.0
(2) エデテートニナトリウム	0.1
(3) メチルパラベン	0.35
(4) ソルビトール溶液	1.0
(5) ジヒドロキシアセトン	6.0
(6) ノノキシノール-9	0.5
(7) バンテノール	0.2
(8) パルミチン酸レチニル、水混和性	0.2
(9) ジヒドロルベオール	0.05
(10) 精製水	残量
(11) 防腐剤	0.3
(12) 香料	0.1

## 【0033】処方例3 白髪防止用ヘアトニック

する。

表5に示す組成のヘアトニックを以下の製法に従って調製した。(1)に(2)～(8)を添加し、均一に溶解

## 【0034】

## 【表5】

含有成分	含有量(重量%)
(1) 95%変性エタノール	70.0
(2) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5
(3) L-メントール	0.1
(4) 酢酸dl-α-トコフェロール	0.02
(5) グリチルリチン酸ジカリウム	0.05
(6) 1,3-ブチレングリコール	0.1
(7) ジヒドロルベオール	0.05
(8) 精製水	残量

## 【0035】

【発明の効果】本発明のジヒドロルベオール誘導体は、メラノサイト活性化作用及びチロシナーゼ活性促進作用を有し皮膚及び毛髪のメラニン産生量を増加させることから、これらを含有する組成物は、化粧料、皮膚黒化用

組成物又は白髪防止用組成物として使用でき、本来メラニンが持つ生体防御能を促進させて皮膚のダメージを予防すると共に、肌の褐色化や白髪の防止又は改善効果を発揮する。

## フロントページの続き

(51) Int.CI. 7

識別記号

F I

テ-マコ-ド\*(参考)

A 6 1 P 17/00  
17/16  
43/00 // C 0 7 J 53/00

A 6 1 P 17/00  
17/16  
43/00 C 0 7 J 53/00

1 1 1

(72)発明者 楠奥 比呂志

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会

社研究所内 (72)発明者 渋谷 祐輔

栃木

Fターム(参考) 4C083 AC022 AC072 AC102 AC122  
AC132 AC172 AC182 AC402  
AC422 AC432 AC482 AC642  
AD152 AD491 AD492 AD532  
AD622 AD662 BB51 CC02  
CC04 CC05 CC37 DD23 DD27  
DD31 EE12 EE24 FF05  
4C086 AA01 AA02 DA09 MA01 MA04  
NA14 ZA89 ZA92 ZB22 ZC19  
4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE10  
FF02 FF06 GG01 HH04 JJ03  
KK01 LL04 LL06 MM03 NN01  
PA01 QQ05 QQ15 RR06